

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



552889

(43) 国際公開日
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/091600 A1

(51) 国際特許分類:
47/26, 47/38, 47/44, 9/00

A61K 31/195, 47/12,

(74) 代理人: 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号九段ビル7階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2004/005317

(22) 国際出願日:

2004 年 4 月 14 日 (14.04.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2003-111482 2003 年 4 月 16 日 (16.04.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 星野 良市 (HOSHINO, Ryouichi) [JP/JP]; 〒329-0100 栃木県下都賀郡野木町386-2-1004 Tochigi (JP). 中嶋 堅 (NAKASHIMA, Katashi) [JP/JP]; 〒374-0016 群馬県館林市松原2-14-9 Gunma (JP). 福田 守 (FUKUDA, Mamoru) [JP/JP]; 〒329-0114 栃木県下都賀郡野木町野木1848 Tochigi (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID PREPARATION FOR ORAL USE

(54) 発明の名称: 経口固形製剤

(57) Abstract: There is no solid preparation for oral use enabling the quantitative administration of (S)-2-[3-[N-[4-(4-fluorophenoxy)benzyl]carbamoyl]-4-methoxybenzyl]butanoic acid (abbreviated as KRP-101) in performing a clinical test of KRP-101 which is expected as being capable of improving lipid metabolism in a small amount. KRP-101 is mixed with pharmaceutical fillers (an excipient, a disintegrating agent and a lubricant), granulated and tableted and then the tablets are coated. Thus, film-coated tablets uniformly containing a trace amount of KRP-101 can be obtained and it becomes possible to quantitatively and orally administer a trace amount of KRP-101 in a clinical test.

(57) 要約: 微量で脂質の代謝改善が期待される(S)-2-[3-[N-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル]カルバモイル]-4-メトキシベンジル]ブタン酸(以下KRP-101と略す)の臨床試験を実施するにあたり、KRP-101を定量的に投与可能な経口固形製剤は具現化されていなかった。KRP-101と製剤担体(賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤)を混合後、造粒及び打錠し、コーティング剤をコーティングすることによって、微量のKRP-101を均一に含有するフィルムコーティング錠が得られ、臨床試験時に微量のKRP-101を定量的に経口投与可能となる。

WO 2004/091600 A1

明 細 書

経口固形製剤

技術分野

本発明は、脂質の代謝改善が期待されるK R P - 1 0 1を微量かつ均一に含有する経口固形製剤（錠剤）及びその製法に関するものである。

背景技術

〔特許文献1〕特開2001-55367

K R P - 1 0 1は、置換フェニルプロピオン酸誘導体として公知であり（〔特許文献1〕）、ヒトベルオキシゾーム増殖活性化受容体アゴニスト活性を示し、微量でコレステロール及び中性脂肪の双方に対し低下作用を有する脂質代謝改善薬として開発中である。

K R P - 1 0 1の臨床試験を実施するにあたり、微量で脂質の代謝改善が期待されるK R P - 1 0 1を定量的に投与可能な経口固形製剤は具現化されていなかった。

発明の開示

K R P - 1 0 1と製剤担体（賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤）を混合後造粒し、これを打錠し得られた素錠に、コーティング剤をコーティングすることにより、微量のK R P - 1 0 1を均一に含有するフィルムコーティング錠が得られ、臨床試験時に微量のK R P - 1 0 1を定量的に投与可能な経口固形製剤を提供可能となる。

すなわち、本発明は、

1) K R P - 1 0 1を有効成分とし、K R P - 1 0 1と製剤担体とか

らなる経口固形製剤；

2) 製剤担体が、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤あるいはこれらとコーティング剤からなる1)に記載の経口固形製剤；

3) 賦形剤が、乳糖及び／または結晶セルロース、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、コーティング剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／またはカルナウバロウからなる1)または2)に記載の経口固形製剤；

4) K R P - 1 0 1 に対し賦形剤による複数段階の混合希釈を繰り返して得られる混合粉末に、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤を添加して K R P - 1 0 1 が 1 % 未満の混合粉末を顆粒化してなる1)から3)までのいずれか1項に記載の経口固形製剤；

に関するものである。

本発明の経口固形製剤の製法は、次の通りである。粉末状もしくは微粉末状の K R P - 1 0 1 に賦形剤（例えば、乳糖及びブドウ糖などの糖類、D-ソルビトール及びマンニトールなどの糖アルコール類、結晶セルロースなどのセルロース類、トウモロコシデンプンなどの澱粉類で、好ましくは乳糖及び結晶セルロース）及び崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、メチルセルロースなどのセルロース類、クロスポビドン及び部分アルファ化デンプンなどで、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）と滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク及び硬化油などで、好ましくはステアリン酸マグネシウム）を混合した後、乾式造粒する。得られた造粒物を打錠し、素錠にコーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メ

チルセルロースなどのセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー、酸化チタン、三二酸化鉄及びカルナウバロウなどで、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルナウバロウ)をコーティングする。

微量のK R P - 1 0 1を定量的に投与するには、製剤中のK R P - 1 0 1の含量をより均一にする必要がある。そのためには以下の製法が望ましい。K R P - 1 0 1粉末中に少量含まれる凝集物を目開き177ミクロンの篩で強制的に押し出して通過させる。篩を通過したK R P - 1 0 1 1重量部に対して、賦形剤4重量部を加え混合する(=混合粉末A)。混合粉末A 1重量部に対して、賦形剤1重量部を加え混合する(=混合粉末B)。所望のK R P - 1 0 1含量になるよう、得られた混合粉末B、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤を秤取した後、これらを混合する(=混合粉末C)。混合粉末Cを乾式造粒し、得られた顆粒を打錠し素錠とする。これにコーティングを施し、目的とするフィルムコーティング錠を製する。

こうして得られたフィルムコーティング錠は、一錠当たり0.025~1mgほどの微量なK R P - 1 0 1を均一に含有することから、定量的な経口投与が可能となる。

発明を実施するための最良の形態

以下実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

<実施例1>

目開き177ミクロンの篩で篩過したK R P - 1 0 1及び乳糖(75 μ m篩過品)をそれぞれ11及び44g秤取し、メカノミル(岡田精工(株)、MM-10N型)で20分間混合した。これに乳糖

(75 μ m 篩過品) 55 g を加えて更に 20 分間混合した。得られた混合粉末、乳糖 (75 μ m 篩過品)、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをそれぞれ 80、725.6、265.6 及び 120 g 秤取し、ハイスピードミキサー (深江工業 (株) FSGS-5 型) で 10 分間混合した。これにステアリン酸マグネシウム 8.8 g を添加し更に 5 分間混合した。得られた混合粉末をローラーコンパクター (フロイント産業 (株)、TF-MINI 型) で 100 kgf/cm² の圧力で薄片状に成形し、この成形物をロールグラニュレーター (日本グラニュレーター (株)、GRN-T-54-S 型) で破碎し顆粒を得た。この顆粒を、打錠機 (畑鉄工所 (株)、HT-AP18SS-II 型) で圧縮成形し、1 錠の重量が 150 mg で、直径及び曲率半径がそれぞれ 7 及び 9 mm の形状を有する素錠を得た。得られた素錠 1 錠に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 が 5 mg コーティングされるように、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液をコーティングした後、カルナウバロウ 0.001 mg を加えて混合し、KRP-101 を 1 mg 含有するフィルムコーティング錠を得た。

< 実施例 2 >

目開き 177 ミクロンの篩で篩過した KRP-101 及び乳糖 (75 μ m 篩過品) をそれぞれ 12 及び 48 g 秤取し、メカノミル (岡田精工 (株)、MM-10N 型) で 20 分間混合した。これに乳糖 (75 μ m 篩過品) 60 g を加えて更に 20 分間混合した。得られた混合粉末、乳糖 (75 μ m 篩過品)、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをそれぞれ 50、4970、1675、750 g 秤取し、ハイスピードミキサー (深江工業 (株) FS-20 型) で 10 分間混合した。得られた混合粉末にステアリン

酸マグネシウム 110 g を添加し、パウミキサー（ツカサ工業（株）、PM-V-80-S）で更に 5 分間混合した。得られた混合粉末をローラーコンパクター（フロイント産業（株）、TF-MINI 型）で 100 kgf/cm^2 の圧力で薄片状に成形し、この成形物をロールグラニュレーター（日本グラニュレーター（株）、GRN-T-54-S 型）で破碎し顆粒を得た。この顆粒を、打錠機（畑鉄工所（株）、HT-AP18SS-II 型）で圧縮成形し、1 錠の重量が 150 mg で、直径及び曲率半径がそれぞれ 7 及び 9 mm の形状を有する素錠を得た。得られた素錠 1 錠に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 が 5 mg コーティングされるように、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液をコーティングした後、カルナウバロウ 0.001 mg を加えて混合し、KRP-101 を 0.1 mg 含有するフィルムコーティング錠を得た。

<実施例 3>

目開き 177 ミクロンの篩で篩過した KRP-101 及び乳糖（75 μm 篩過品）をそれぞれ 11 及び 44 g 秤取し、メカノミル（岡田精工（株）、MM-10N 型）で 20 分間混合した。これに乳糖（75 μm 篩過品）55 g を加えて更に 20 分間混合した。得られた混合粉末、乳糖（75 μm 篩過品）、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースそれぞれ 2、801.2、268 及び 120 g を秤取し、ハイスピードミキサー（深江工業（株）FSSG-5 型）で 10 分間混合した。これにステアリン酸マグネシウム 8.8 g を添加し更に 5 分間混合した。得られた混合粉末をローラーコンパクター（フロイント産業（株）、TF-MINI 型）で 100 kgf/cm^2 の圧力で薄片状に成形し、この成形物をロールグラニュレーター（日本グラニュレーター（株）、GRN-T-

54-S型)で破碎し顆粒を得た。この顆粒を、打錠機(畑鉄工所(株)、HT-AP18SS-II型)で圧縮成形し、1錠の重量が150mgで、直径及び曲率半径がそれぞれ7及び9mmの形状を有する素錠を得た。得られた素錠1錠に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910が5mgコーティングされるようにヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液をコーティングした後、カルナウバロウ0.001mgを加えて混合し、KRP-101を0.025mg含有するフィルムコーティング錠を得た。

<実験例1>

各実施例で得られたフィルムコーティング錠中のKRP-101の含量を、第十四改正日本薬局方収載の含量均一性試験法に従って測定した。その結果、いずれも含量均一性試験法の判定値に適合し、KRP-101の含量は均一であった。結果を表1に示す。

[表1]

(表1) KRP-101フィルムコーティング錠の含量均一性試験結果

	実施例1	実施例2	実施例3
平均値(%)	95.3	97.6	93.6
範囲(%)	94.3~97.0	94.7~101.0	92.5~94.7
判定値(%)	6.6	7.0	8.0

判定値：15%を超えないこと。

<実験例2>

各実施例で得られたフィルムコーティング錠について、第十四改正日本薬局方収載の溶出試験法第2法(回転数：毎分50回転、試験液：薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液900mL)に従って試

験を行った結果、いずれも30分間で80%以上の平均溶出率（ $n = 6$ ）を示し、錠剤からのKRP-101の溶出は速やかであった。結果を図1に示す。

<実験例3>

各実施例で得られた素錠の硬度の測定、摩損度試験及び崩壊試験（試験液：水）を行った結果、いずれも物性上問題ない値を示した。結果を表2に示す。

[表2]

（表2）KRP-101錠（素錠）の物性測定結果

	実施例1	実施例2	実施例3
硬度 kg	4.32	5.44	4.71
摩損度（%）	0.1	0.2	0.1
崩壊試験	33 秒	19 秒	26 秒

<実験例4>

雄性ビーグル犬に、実施例1で得られたフィルムコーティング錠1錠を経口投与又はKRP-101を0.5mg/kg静脈内投与し、投与後24時間までの各々の血漿中KRP-101濃度を測定した。その結果、実施例1で得られたフィルムコーティング剤のバイオアベイラビリティは85%と高い値を示し、フィルムコーティング錠から放出されたKRP-101は消化管から良好に吸収されるものと推察された。結果を表3に示す。

[表 3]

(表 3) 雄性ビーグル犬に経口 (実施例 1 で得られたフィルムコーティング錠 1 錠 : $1 \text{ mg} / \text{body}$) 及び静脈内投与 ($0.5 \text{ mg} / \text{kg}$) 時の KRP-101 の薬物動態学的パラメータ

	経口投与 (実施例 1)	静脈内投与
Cmax (ng / mL)	224	—
Tmax (hour)	2.7	—
T1/2 (hour)	3.2	2.2
AUC ($\text{ng} \cdot \text{hour} / \text{mL}$)	1191	1354
BA (%)	85	—

Cmax : 最高血漿中濃度、Tmax : 最高血漿中濃度到達時間

T1/2 : 血漿中半減期、AUC : 血漿中濃度下面積

BA : バイオアベイラビリティ

産業上利用可能性

本発明によって、微量の KRP-101 を均一に含有するフィルムコーティング錠が得られ、臨床試験時に微量の KRP-101 を定量的に経口投与可能となる。

図面の簡単な説明

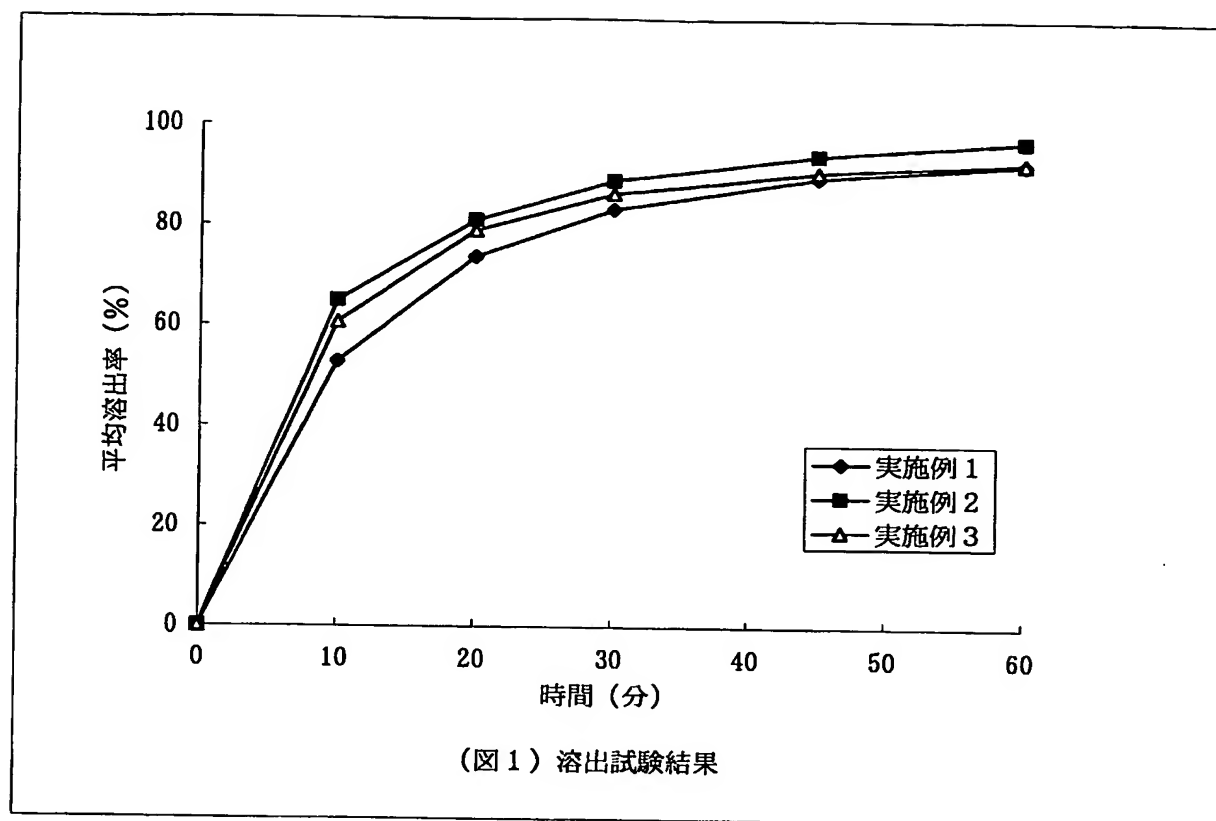
[図 1] 実験例 3 で実施した各フィルムコーティング錠の溶出試験結果を示す。

請求の範囲

1. (S)-2-[3-[N-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル]カルバモイル]-4-メトキシベンジル]ブタン酸(以下K R P-101と略)を有効成分とし、K R P-101と製剤担体とからなる経口固形製剤。
2. 製剤担体が、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤あるいはこれらとコーティング剤からなる請求項1記載の経口固形製剤。
3. 賦形剤が、乳糖及び／または結晶セルロース、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、コーティング剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／またはカルナウバロウからなる請求項1または2記載の経口固形製剤。
4. K R P-101に対し賦形剤による複数段階の混合希釈を繰り返して得られる混合粉末に、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤を添加してK R P-101が1%未満の混合粉末を顆粒化してなる請求項1から3までのいずれか1項記載の経口固形製剤。

1 / 1

第 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/195, 47/12, 47/26, 47/38, 47/44, 9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/195, 47/12, 47/26, 47/38, 47/44, 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-55367 A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 February, 2001 (27.02.01), Claim 1; Par. No. [0048] & EP 1184366 A1	1-4
Y	JP 6-72861 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 March, 1994 (15.03.94), Par. Nos. [0010], [0014] (Family: none)	1-4
Y	JP 5-271072 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 19 October, 1993 (19.10.93), Par. Nos. [0008], [0013] (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 July, 2004 (20.07.04)

Date of mailing of the international search report
03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005317

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Sadasuke OKADA et al., "Shin-Yakuzaigaku Soron, revised edition No.5", Nankodo Co., Ltd., 20 September, 1997 (20.09.97), pages 124 to 128	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/195, 47/12, 47/26, 47/38, 47/44, 9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/195, 47/12, 47/26, 47/38, 47/44, 9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 2001-55367 A (杏林製薬株式会社) 2001. 02. 27, 請求項1、【0048】& EP 1184366 A 1	1-4
Y	J P 6-72861 A (武田薬品工業株式会社) 1994. 03. 15, 【0010】、【0014】 (ファミリーなし)	1-4
Y	J P 5-271072 A (武田薬品工業株式会社) 1993. 10. 19, 【0008】、【0013】 (ファミリーなし)	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 07. 2004

国際調査報告の発送日

03. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	岡田定輔ら, 新・薬剤学総論, 改訂第5版, 南江堂, 1997. 9. 20, 124-128頁	1-4